FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1965

THÈSE

708

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Michel MEIGNANT

Né le 9 Janvier 1936, à Paris-16e

Présentée et soutenue publiquement le 196

LA PHENYLCETONURIE

UNE ARRIERATION MENTALE EVITABLE

Président : M. LAMY, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1965

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1965 **THÈSE** N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Michel MEIGNANT

Né le 9 Janvier 1936, à Paris-16e

Présentée et soutenue publiquement le 196

LA PHENYLCETONURIE

UNE ARRIERATION MENTALE EVITABLE

Président : M. LAMY, Professeur

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1965

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart-d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

Doyen : Gaston CORDIER,

1er assesseur : Daniel BARGETON — 2e assesseur : Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	Delmas (A.)
Anatomie pathologique	Delarue (J.)
Anesthésiologie	Baumann (J.)
Biochimie médicale	Jayle (M.-F.)
Biologie appl. à l'Education physique et aux sports	Malmejac (J.)
Biologie médicale	Fauvert (R.)
Biophysique médicale	Bugnard (L.)
	Dognon (A.)
	Djourno (A.)
Cancérologie méd. et soc.	Bernard (J.)
Chimie pathologique	Schapira (G.)
Embryologie	Tuchmann (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	Joannon (P.)
Histologie	Giroud (A.)
Hygiène et méd. préven.	Boyer (J.)
Médecine du Travail	Desoille (H.)
Médecine légale	Derobert (L.)
Microbiologie (Bactériol. et virologie)	Fasquelle (R.)
Parasitologie	Brumpt (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	Laurence (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathol. expér. et comparée	Merklen (F.-P.)
Pathologie médicale	Laroche (Cl.)
	Bricaire (H.)
Pathologie respiratoire	Turiaf (J.)
Pathol. et thérap. générales	Deparis (M.)
Pharmacologie	Cheymol (J.)
Physiologie	Bargeton (D.)
	Parrot (J.)
Physiol. et pathol. obstét.	Lepage (F.)
Radiologie médicale	Desgrez (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	Cauchoix (J.)
Thérapeutique	Conte (M.)
Thérapeutique appliquée	Lamotte (M.)

b) Professeurs a titre personnel :

Anatomie anthropologique	Olivier (G.)
Biochimie médicale	Desgrez (P.)
	Polonovski (J.)
Biologie médicale	Bourlière (F.)
Pharmacologie	Lévy (Mlle J.)
Physiologie	Dejours (P.)
Physique médicale	Kellershohn (L.)
	Gougerot (L.)
Radiologie médicale	Fischgold (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

Cliniques :	
— carcinologique chirurg. (Necker)	Redon (H.)
— cardiol. (Broussais)	Soulié (P.)
— chirurgicales : *Beaujon :* Lortat-Jacob (J.-L.) ; *- Cochin :* Leger (L.) ; *- Hôtel-Dieu :* Patel (J.) ; *- Pitié :* Cordier (G.) ; *- Saint-Antoine :* Gosset (J.) ; *- Salpêtrière :* Sicard (A.) ; *- Tenon :* Olivier (Cl.).	
— chirur. infant. et orthop. (Enfants-Malades)	Fèvre (M.)
— chirurg. orthopéd. et traumatol. (Cochin)	Merle d'Aubigné (R.)
— chirurgie cardio-vascul. (Broussais)	Dubost (Ch.)
— chirurg. pleuro-pulmon. (Laënnec)	Mathey (J.)
— endocrinologique (Pitié)	Decourt (J.)
Cliniques :	
— Génétique médicale (Enfants-Malades)	Lamy (M.)
— gynécologique (Broca)	Huguier (J.)
— maladies cutanées et syphilit. (Saint-Louis)	Degos (R.)
— maladies des Enfants (Enfants-Malades)	Turpin (R.)
— maladies infectieuses (Claude-Bernard)	Mollaret (P.)
— maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	Delay (J.)
— malad. métab. (Necker)	Hamburger (J.)
— maladies du sang (Broussais)	Marchal (G.)
— maladies du système nerveux (Salpêtrière)	Castaigne (P.)

Cliniques :	MM.
— médicales : *Broussais :*	Milliez (P.), Lenègre (J.) ; - *Cochin :* Brouet (G.) ; - *Hôtel-Dieu :* Bariéty (M.) ; - *Lariboisière :* Sèze (S. de) ; - *Pitié :* Dreyfus (G.) ; - *Saint-Antoine :* Kourilsky (R.), Boudin (G.).
— d'hydrologie et de climatologie (Bichat) ..	Debray (Ch.)
— médicale infantile de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	Marie (J.)
— médicale propédeutique (Broussais)	Justin-Besançon (L.)
— médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	Derot (M.)
— neuro-chirurgie (Pitié) .	David (M.)
— neurolog. (Salpêtrière)	Garcin (R.)
— obstétricales : *Baudelocque :*	Lacomme (M.) ; - *Foch* (Suresnes) : Merger (R.).
— obstétricale et gynécol. (Port-Royal)	Varangot (J.)
— ophtalmol. (Hôtel-Dieu)	Renard (G.)
» (Cochin) ..	Offret (G.)
— oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	Aubry (M.)

Cliniques :	MM.
— pédiatrie et de puéricul. (Saint-Vincent-de-Paul)	N...
— pneumo-phtisiologie (Laennec)	Bernard (E.)
— neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière) . ..	Michaux (L.)
— rhumatologie médicale et sociale (Cochin) ..	Coste (F.)
— stomato. (Salpêtrière) .	Dechaume (M.)
— thérapeutique chirurg. (Vaugirard)	Roux (M.)
— thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	Lemaire (A.)
— toxicologique	Gaultier (M.)
— urologique (Cochin) .	Aboulker (P.)
— chirurg. orthopédique et traumatologique ..	Padovani (P.)
Séméiologie médicale . ..	Domart (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	Poilleux (F.)
Séméiologie traumatique et orthopédique	Judet (R.)
Clinique urolog. (Necker)	Couvelaire (R.)
Hygiène et clinique de la 1re enfance (Trousseau)	N...

b) Professeurs a titre personnel :

Hydrologie et climatologie	Giberton (A.)
Maladies infectieuses . ..	Bastin (R.)
Oto-Rhino-Laryngologie .	Maduro (R.)
Pneumo-Phtisiologie . ..	Kreis (B.)
Médecine :	Azerad (E.) ; Bour (H.) ; Lambling (A.) ; Lhermitte (F.) ; Pequignot (H.) ; Perrault (M.) ; Siguier (F.) ; Worms (R.).
Rhumatologie	Delbarre (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

Anatomie : MM. Cabrol (C.) ; Couinaud (C.) ; Gillot (C.) ; Hureau (J.).

Anatomie pathologique : Mlle Gauthier-Villars (P.) *pr. s. ch.* MM. Abelanet (R.) ; Chomette (G.) ; Gouygou (Ch.), *pr. s. ch.* ; Nezeloff (Ch.) ; Orcel (L.) ; Paillas (J.).

Anesthésiologie : Mme du Bouchet ; MM. Kern (E.) ; Vourc'h (G.).

Bactériologie : MM. Barbier (P.) ; *pr. s. ch.* ; Christol (D.) ; Daguet (G.) ; Le Minor (L.) ; Tournier (P.).

Biochimie médicale : MM. Baulieu (Et.), *m. conf.* ; Bourillon (R.) ; Cartier (P.), *pr. s. ch.* ; Cornillot (P.) ; Dreyfus (J.-Cl.) ; Gonnard (P.) ; Jérome (H.) ; Kruh (J.) ; Legrand (J.-Cl.) ; Nordmann (J.).

Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports : M. Plas (F.).

Biologie médicale : MM. Benhamou (J.-P.) ; Boivin (P.) ; Hartmann (L.), *pr. s. ch.*

Carcinologie : MM. Boiron (M.) ; Denoix (P.) ; Mathé (G.) ; Seligmann (M.).

Cardiologie : M. Hatt (P.-Y.).

Dermato-Syphiligraphie : MM. Civatte (J.) ; Duperrat (B.) ; Hewitt (J.) ; Touraine (R.).

Electro-Radiologie : MM. Heitz (F.), *m. conf.* ; Ledoux-Lebard (G.).

Embryologie : M. Roux (Ch.).

Hématologie : MM. Bessis (M.) ; Bilski-Pasquier (G.) ; Dausset (J.) ; Duhamel (G.).

Histologie : MM. Coujard (R.), *p. s. ch.* ; Da Lage ; Marois (M.) ; Racadot (J.) ; Schramm (B.).

Hydrologie : MM. Besançon (F.) ; Cornet (A.).

Hygiène : MM. Blancher (G.) ; Corre-Hurst (Mme L.) ; Roussel (A.) ; Sapin-Jaloustre (H.)

Maladies infectieuses : MM. Dupont (V.) ; Lissac (J.) ; Rapin (M.).

Maladies métaboliques : MM. Antoine (B.) ; Crosnier (J.) ; Richet (G.) ; Sebaoun (J.).

Médecine légale : MM. Bourguignon (A.) ; Fournier (E.) ; Gueniot (M.) ; Hadengue (A.)

Médecine du Travail : M. Albahary (C.).

Neuro-chirurgie : M. Pertuiset (B.).

Neuro-Psychiatrie : MM. Cambier (J.) ; Cathala (H.) ; Escourolle (R.) ; Gautier (J.-Cl.) ; Lapresle (J.) ; Lereboullet (J.) ; Pichot (P.) ; Tardieu (G.)

Obstétrique : MM. Granjon (A.) ; Hervet (E.) ; Le Lorier (G.) ; Lévy (J.) ; Lewin (D.) ; Musset (R.) ; Robey (M.) ; Seneze (J.) ; Sureau (C.) ; Tchobroutsky (Mme C.) ; Thoyer-Rozat (J.).

Ophtalmologie : Mmes Auvert (B.) ; Fontaine (M.) ; MM. Brégeat (P.) ; Dubois (A.) ; Saraux (H.).

Orthopédie : MM. Duparc (J.) ; Maurer (P.) ; Meary (R.) ; Postel (M.) ; Ramadier (J.)

Oto-Rhino-Laryngologie : MM. Debain (J.) ; Pialoux (P.) ; Sergent (H.).

Parasitologie : MM. GOLVAN (Y.); HO THI SANG (Mlle); LAPIERRE (J.)

Pathologie chirurgicale : MM. BARCAT (J.); BINET (J.-P.); BLONDEAU (Ph.); CERBONNET (G.); CHATELIN (C.-L.); DAUTRY (P.); DEMIRLEAU; DUBOST (Cl.); FAUREL (J.); FLABEAU (F.); GALEY (J.-J.); GARBAY (M.); GARNIER (H.); GAUDART-D'ALLAINES (Cl. DE); GERMAIN (A.); LATASTE (J.); LOYGUE (J.); MAILLARD (J.-N.); MERCADIER (M.); NATALI (J.); PELLERIN (D.); PERROTIN (J.); PRÉMONT (M.); ROBERT (H.); THOMERET (G.); VAYSSE (J.).

Pathologie exotique : M. SCHNEIDER (J.)

Pathologie expérimentale : MM. BERTHAUD (P.); COTTENOT (Fr.); LŒPER (J.), *pr. s. ch.* ; MAURICE (J.); MIKOL (Cl.); PAUPE (J.-R.)

Pathologie médicale : MM. ACAR (J.); AUQUIER (L.); AUSSANNAIRE (M.); BEAUMONT (J.-L.); BERNIER (J.-J.); BOUVIER (J.); BOUVRAIN (Y); BRISSAUD (H.); BROCARD (H.); BUGE (A.); CANIVET (J.); CARLOTTI (J.); CATINAT (J.); CHRÉTIEN (J.); CLOAREC (M.); COBLENTZ (B.); CONTAMIN (F.); COURY (C.); DEBRAY (J.); ETIENNE (J.-P.); FREZAL (J.); FRITEL (D.); FUNCK-BRENTANO (J.-L.); GRIVAUX (M.); HAZARD (J.); HENNEQUET (A.); HIMBERT (J.); HOUSSET (E.); LAGRUE (G.); LESOBRE (R.); LEVEQUE (B.); MACREZ (C.); MOREAU (L.); NENNA (A.); NICK (J.); POULET (J.); ROYER (P.); TCHERDAKOFF (Ph.); THIBAULT (Ph.); TOURNEUR (R.); VILLIAUMEY (J.); WOLFROMM (R.).

Pédiatrie-Puériculture : MM. ALAGILLE (D.); ALLISON (J.); CANLORBE (P.); GORIN (R.); LAFOURCADE (J.); LEPERCQ (G.); LESTRADET (H.); MALLET (R.); MANDE (R.); MINKOWSKY (A.); MOZZICONACCI (P.); POLONOVSKI (C.); REY (J.); RIBIERRE (M.); ROSSIER (A.); VIALATTE (J.);

Pharmacologie : MM. BOISSIER (J.); LECHAT (P.).

Physiologie : MM. BARRES (G.); DURAND (J.); GIRARD (Fr.), *m. conf.* ; HUGELIN (A.); LAURENT (D.); SCHERRER (J.), *pr. s. ch.* ; VASSEUR (B.);

Physique médicale : MM. CHANTEUR (J.); COURSAGET (J.); GREMY (F.), *m. conf.* ; MILHAUD (G.); PAGÈS (J.-Cl.); PELLERIN (P.); ROUCAYROL (J.-C.), *pr. s. ch.* ; TUBIANA (M.), *m. conf.*

Pneumo-phtisiologie : MM. DECROIX (G.); ISRAEL (L.); MEYER (A.); RENAULT (P.); SORS (Ch.).

Psychiatrie infantile : MM. DENIKER (P.); DUCHE (D.); FLAVIGNY (H.).

Radiologie médicale : MM. DUBOST (J.); LEFEBVRE (J.); MICHEL (J.-R.).

Rhumatologie : M. MASSIAS (P.).

Stomatologie : MM. CAUHEPE (J.); CERNEA (P.); CHAPUT (Mme A.), *m. c. agr.* ; CREPY (Cl.); FLEURY (R.); GRELLET (M.).

Thérapeutique : MM. CHASSAGNE (P.); FOUET (P.); LABET (R.); MARCHE (J.).

Urologie : MM. AUVERT (J.); MOULONGUET (A.); QUENU (L.).

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

Anatomie : M. DEBEYRE (J.).

Clinique chirurgicale : M. VERNE (J.-M.).

Clin. médic. : MM. RAMBERT (P.); THIEFFRY (S.).

Clinique obstétricale : MM. GRASSET (J.); MAYER (M.); MORIN (P.).

Clinique ophtalmologique : M. DESVIGNES (P.).

Clinique pédiatrique et puéri. : M. LAPLANE (R.).

Clinique psychiatrique : M. BARUK (H.).

Clinique urologique : M. KUSS (R.).

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie : M. HAUDUROY (P.), *pr. s. ch.*

Pathologie chirurgicale : M. RUDLER (J.), *pr. s. ch.*

V. — CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

M. BOLTANSKI (E.) — M. LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté : M. LENA (J.)

Conseiller administratif : Mlle CHAINTREUIL (G.).

Conservateur en Chef de la Bibliothèque, Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine : M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs : Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.).

Bibliothécaires : Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlle LAURENT (H.); Docteur SCHILLER (J.).

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MON EQUIPE TECHNIQUE

A Monsieur le Professeur Maurice LAMY

Professeur de Génétique Médicale
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital des Enfants-Malades
Commandeur de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Notre hommage respectueux.

A Monsieur le Professeur Agrégé Pierre MOZZICONACCI

Qui a toujours encouragé notre vocation de médecin-cinéaste.

Il a inspiré et guidé ce travail.

Notre très profonde gratitude.

A Monsieur Alain LEMONNIER

Pharmacien-Chef des Hôpitaux

Qui a dirigé la partie biologique de notre travail.

Notre profonde reconnaissance.

A Mademoiselle C. CHARPENTIER
Attachée de Recherche à l'I.N.S.E.R.M.

A Monsieur R. LELUC
Chef de Laboratoire des Hôpitaux

A Monsieur THUONG-CONG-TRIEU
Chef de Laboratoire des Hôpitaux

Qui ont largement participé à la réalisation de ce travail.

Notre grande reconnaissance.

A Monsieur le Professeur André BARDIER

A Monsieur le Professeur Agrégé Henri Edouard BRISSAUD

A Monsieur le Docteur KAPLAN
Médecin des Hôpitaux

A Monsieur le Docteur André BELEY
Médecin des Hôpitaux Psychiatriques de la Seine

Qui nous ont accueilli dans leur Service pour nous permettre de réaliser notre film.

Notre grande gratitude.

Aux Membres du Jury de la Fondation de la Vocation

et en particulier

A Monsieur Marcel BLEUSTEIN-BLANCHET
son Président

et

A Monsieur le Professeur PASTEUR VALLERY-RADOT
son Vice-Président

A Monsieur Raoul MEYER

et

A Monsieur Jacques ZADOK
nos parrains

Qui ont permis à notre vocation de médecin cinéaste de se réaliser.

Notre très grande reconnaissance.

Le texte qui suit n'est que le canevas du film que nous présentons comme notre thèse : il en résume les principaux thèmes et les conclusions.

* *

Au milieu d'un très grand nombre d'arriérations mentales de cause inconnue, se fait jour à l'heure actuelle un groupe d'encéphalopathies dont la cause est un trouble enzymatique précis du métabolisme. C'est à Sir Archibald Garrod que revient le mérite d'avoir, le premier, montré l'existence de ces maladies enzymatiques et précisé comment le blocage d'un enzyme aboutit, non seulement à un appauvrissement de l'organisme dans le produit final de la réaction, qui fait ainsi défaut, mais encore à une accumulation du précurseur.

Parmi les divers acides aminés, la phénylalanine est celui dont les troubles ont été le mieux précisés. Divers schémas animés en expliquent la destinée : en dehors de son incorporation aux protéines tissulaires, la phénylalanine peut être en effet métabolisée selon plusieurs voies, dont la plus importante, dans les conditions normales, est celle qui conduit à la tyrosine.

La réaction fondamentale consiste en l'oxydation de la phénylalanine en tyrosine. Cette transformation ne peut être réalisée qu'en présence d'une hydroxylase spécifique, localisée au niveau du foie : la phénylalanine-hydroxylase.

La tyrosine peut être métabolisée suivant plusieurs voies, dont certaines correspondent à la synthèse de déri-

vés physiologiquement actifs : adrénaline, mélanine et thyroxine. A ce stade, le métabolisme de la phénylalanine se confond avec celui de la tyrosine d'origine exogène.

Parmi les voies métaboliques secondaires, celle qui est fondamentale à connaître comporte une réaction de transamination qui transforme la phénylalanine en un acide alphacétonique : l'acide phénylpyruvique.

Lorsqu'il existe un déficit hépatique en phénylalanine-hydroxylase, cette voie secondaire devient prépondérante. On assiste ainsi à une accumulation de la phénylalanine non métabolisée dans le sang; c'est ainsi que le taux qui, normalement, est de 2 à 3 mg pour 100 ml, peut atteindre plusieurs dizaines de milligrammes.

La voie métabolique secondaire conduit alors à la formation d'acide phénylpyruvique, dont la présence fut reconnue pour la première fois par A. FOLLING, en 1934, chez un enfant retardé :

> « Une mère vint me montrer deux enfants anormaux. Elle avait déjà consulté plusieurs médecins sans résultat. Je ne croyais pas pouvoir l'aider; mais, par une heureuse coïncidence, je ne suis pas seulement médecin, mais aussi chimiste. Je découvris dans l'urine de ces deux enfants une substance organique que je n'avais jamais rencontrée avant dans l'urine humaine : l'acide phénylpyruvique. » (Interview recueillie à Copenhague, le 10 août 1964.)

Quelques gouttes de perchlorure de fer dans cette urine qui contient de l'acide phénylpyruvique donnent la couleur caractéristique vert foncé que FOLLING décrivit en 1934. Une bandelette réactive *, imprégnée de la même substance, permet de déceler facilement la présence anormale de ce dérivé.

L'histoire clinique du petit *Philippe D...* est typique. Né le 13 décembre 1962, il ne s'est assis qu'à l'âge de un an. Depuis

---

(*) PHENISTIX, AMES.

à peu près cette date, il a présenté des spasmes en flexion (une à deux crises par semaine) et ce n'est que le 12 octobre 1964, lors d'une hospitalisation à Limoges pour un important retard psychomoteur, que l'on pensera à rechercher, et qu'on découvrira, la présence anormale d'acide phénylpyruvique dans ses urines. Il a déjà presque deux ans.

Les tests psychomoteurs faits alors montrent que, pour un âge réel de deux ans, il a un développement correspondant à huit mois, avec un quotient intellectuel à 34.

Le cas de *Michel S...* est assez semblable : il s'agit aussi d'un enfant qui, vers neuf mois, a présenté des spasmes en flexion et qui n'a été diagnostiqué qu'à l'âge de treize mois. Il est aussi blond aux yeux bleus, comme le sont la plupart des phénylcétonuriques.

Au contraire, la petite *Catherine V...* a les yeux marrons, les cheveux châtains et, jusqu'à l'âge de quatre ans, on l'a considérée comme étant atteinte d'autisme. Ce n'est qu'à cet âge, en faisant une chromatographie des urines, dans la pensée de rechercher un trouble métabolique expliquant cette affection, que l'on découvrit la présence dans les urines d'acide phénylpyruvique, et c'est ainsi que l'on put diagnostiquer un cas de phénylcétonurie authentique traduit par ce curieux syndrome psychopathique.

L'étude du métabolisme des divers acides aminés a révélé la présence, à côté des troubles du métabolisme de la phénylalanine, des troubles associés portant sur le métabolisme du tryptophanne. En effet, on note une baisse de l'excrétion urinaire de l'acide 5-hydroxy-indolyl-acétique traduisant un abaissement de la sérotonine avec, au contraire, une augmentation de l'excrétion urinaire des acides indolyl-lactique et acétique.

C'est la chromatographie qui permet d'étudier finement ces phénomènes, en permettant, par des différences de migration, de séparer du mélange où ils sont contenus, les divers composants : le principe en est schématiquement exposé.

La tyrosine exogène, ainsi que celle qui est issue normalement du métabolisme de la phénylalanine, est de la para-tyrosine. En cas de phénylcétonurie, il y a apparition d'une voie métabolique nouvelle qui est caractérisée par la formation, à partir de la phénylalanine, d'ortho-tyrosine. La recherche de l'acide ortho-hydroxy-phényl-acétique, dérivé de l'ortho-tyrosine, présente deux avantages : son augmentation dans les urines est plus fidèle que celle de l'acide phénylpyruvique, et son taux est en rapport direct avec celui de la phénylalanine sanguine. Ici encore, c'est la chromatographie qui permettra aisément de le mettre en évidence.

Il existe, à côté des formes de phénylcétonurie avec un retard psychomoteur grave, des formes avec une intelligence limite. Nous rapportons ici plusieurs cas que l'on peut classer en deux catégories : ceux où l'intelligence limite s'accompagne de troubles biologiques majeurs et ceux où on ne retrouve que des signes biologiques discrets.

Nathalie I... est un cas où les signes biologiques sont tous retrouvés de façon évidente et, pourtant, elle lit et écrit à peu près couramment. Son quotient intellectuel est à 54.

Alain D... est un cas semblable. Il a pu apprendre à jouer de la trompette et va faire partie d'un orchestre.

Par contre, nous possédons un cas où l'intelligence limite ne s'accompagnait pas des signes biologiques habituels. On ne retrouvait pas d'acide phénylpyruvique dans les urines.

Fabrice P... Le diagnostic ne put être fait chez cet enfant blond aux yeux bleus présentant un retard psychomoteur modéré, mais certain, que lors d'un dosage de la phénylalanine sanguine au cours d'une épreuve de surcharge en phénylalanine.

Le protocole de l'épreuve est le suivant : la prise de sang témoin est suivie de l'absorption orale de 0,100 g

de L-phénylalanine par kg de poids corporel. Après l'ingestion, trois prises de sang sont réalisées au bout de une, deux et quatre heures. Le dosage de la phénylalanine est alors effectué sur ces différents échantillons de sang, ce qui permet de tracer la courbe d'élimination en fonction du temps. Chez les sujets normaux, le maximum apparaît au bout d'une heure et les taux sont pratiquement redevenus normaux au bout de quatre heures.

Dans le cas du jeune *Fabrice P...,* la flèche est beaucoup plus marquée, et le taux de la phénylalanine s'abaisse ensuite beaucoup plus lentement au cours du temps. Cette épreuve est habituellement utilisée pour dépister les hétérozygotes; elle est ici employée pour déceler, chez un homozygote, un bloc métabolique partiel inapparent.

Ce qui est très encourageant dans cette maladie, c'est que les graves retards psychomoteurs peuvent être prévenus et cela d'une façon relativement simple, à l'aide d'un régime alimentaire. Le principe est qu'il suffit de maintenir le taux de la phénylalanine sanguine le plus voisin possible de la normale en donnant à ces malades un régime pauvre en cet acide aminé.

Ainsi, bien qu'elle ne soit pas métabolisée normalement, la phénylalanine ne s'accumulera pas dans l'organisme. L'hypothèse s'est révélée exacte puisque, à ce jour, on peut compter dans la littérature plusieurs centaines de succès thérapeutiques.

Dès la découverte de la maladie, l'enfant sera mis à l'allaitement artificiel. Il existe plusieurs laits en poudre * dont la teneur en phénylalanine est très faible, malgré une teneur en protéine normale. Ces laits, qui sont généralement bien acceptés, permettent donc de suivre un régime pauvre en phénylalanine.

(*) LOFENALAC, Allard-Mead Johnson.

Le petit *Patrick G...* n'est pas un très bon exemple car son régime a été mal suivi. S'il était bien appliqué lors de ses hospitalisations, il n'en était malheureusement pas de même lorsqu'on le rendait à ses parents. Il s'agit là d'un cas social où se mêlent incompréhension, négligence et même impossibilité matérielle. De ce fait, il a été possible d'assister à une véritable suite d'interruptions expérimentales, l'enfant faisant des acquisitions lorsqu'il était hospitalisé et qu'il suivait son régime, et puis régressant lorsqu'il ne le suivait plus lorsqu'on le rendait à ses parents.

La petite *Malika B...* a été quasiment abandonnée par ses parents, d'origine nord-africaine. Cette petite fille, qui a pu être mise à un régime strictement dépourvu de phénylalanine, a un développement psychomoteur tout à fait normal. C'est un succès complet, jusqu'à ce jour, du traitement préventif.

Mais rien ne peut remplacer la clairvoyance et l'amour d'une mère comme dans le cas du petit *Fabrice P...* qui présentait une forme limite diagnostiquée tardivement, et où on a vu, grâce au régime alimentaire, l'enfant avoir un développement psychomoteur satisfaisant.

A cet âge, il faut judicieusement sélectionner les aliments selon leur teneur en phénylalanine. On admet en moyenne que les protéines alimentaires en contiennent 5 %. C'est pourquoi le régime à suivre est, pour une large part, composé de lipides et de glucides. Une table des taux de phénylalanine contenue dans les aliments courants a été fournie à la mère, ce qui lui a permis de composer des régimes équilibrés.

Puisque, jusqu'à ce jour, la maladie ne peut pas être guérie, mais seulement prévenue, et que le retard psychomoteur s'installe progressivement dès les premières semaines de la vie, il paraît tout à fait indispensable d'en faire le dépistage aussi précocement que possible.

Il s'agit d'une maladie transmise selon un mode récessif non lié au sexe. La fréquence admise est de 1 cas sur

10.000 dans la population normale, et de 1 cas sur 100 chez les malades qui séjournent dans les établissements d'arriérés mentaux.

Deux possibilités techniques s'offrent pour effectuer le dépistage. Soit la recherche de l'acide phénylpyruvique dans les urines avec du perchlorure de fer ou avec un papier réactif, soit le dosage de la phénylalanine dans le sang au moyen du test de Guthrie *. Dans ce dernier cas, trois gouttes de sang suffisent pour réaliser le test, ce qui peut en permettre un large emploi. En France, il y a un million de naissances par an. C'est donc un million de tests de dépistage qu'il faudrait faire chaque année. Sur le plan pratique et financier, il a été calculé, en dehors de toute considération morale, qu'il est moins coûteux de faire le dépistage sur un million de nouveau-nés que d'entretenir, pendant toute leur vie, la centaine d'enfants qui deviendront des arriérés mentaux.

Le dépistage ne doit pas être uniquement fait à la naissance. Il est en effet intéressant, à un double titre, de faire une enquête chez tous les arriérés mentaux car, en cas de résultat positif, on pourra sinon récupérer le retard psychomoteur, du moins améliorer considérablement le comportement du sujet. Ceci pourra permettre sa meilleure insertion dans les milieux familiaux, et même parfois autoriser une fréquentation scolaire spécialisée ou non, dans les cas les plus favorables. Enfin, comme on connaît le caractère héréditaire de la maladie, on pourra alors être très vigilant en cas de nouvelle naissance et instituer tout de suite le traitement préventif avec un succès assuré par la précocité du diagnostic.

Dans le film que nous résumons, l'accent a été particulièrement mis sur l'intérêt de ce dépistage et sur son importance individuelle et sociale.

(*) Phéniplate, AMES.

CONCLUSIONS

La thèse que nous avons présentée sous forme de film a pour but de mettre en lumière les points suivants :

1) Non seulement la phénylcétonurie est un trouble du métabolisme de la phénylalanine, mais encore un trouble du métabolisme du tryptophanne, dont le rôle est probablement essentiel dans le mécanisme de l'arriération mentale.

2) La recherche des métabolites de l'orthotyrosine présente un intérêt majeur : l'un d'eux, l'acide orthohydroxy-phénylacétique, est le plus intéressant à rechercher et à doser, car son apparition est plus fidèle que celle de l'acide phénylpyruvique et son taux est en rapport direct avec celui de la phénylalanine sanguine.

3) Les troubles biochimiques sont faciles à mettre en évidence par le simple examen des urines, et mieux encore par le dosage de la phénylalanine sanguine. Dans la pratique courante, il existe, pour les urines, un papier réactif au perchlorure de fer et, pour le sang, le test de Guthrie.

4) Le trouble, cependant, peut être biologiquement peu apparent et ne s'extérioriser que par l'épreuve de charge en phénylalanine qui a donc, non seulement l'intérêt de dépister les hétérozygotes, mais encore, dans quelques cas, de déceler les homozygotes porteurs d'un blocage métabolique partiel.

5) Il existe des formes de phénylcétonurie avec une intelligence voisine de la normale, dont nous rapportons trois cas. Il est à souligner qu'il n'existe aucun parallélisme entre l'importance des signes biologiques et la gravité de l'arriération.

6) Les heureux effets du traitement sont bien connus lorsque le régime sans phénylalanine est institué dès le début de la vie. Nous avons cependant montré que, chez les enfants plus grands, le régime a un effet extrêmement net sur le comportement, atténuant des troubles du caractère, diminuant l'agitation et améliorant la sociabilité, permettant même une scolarité jusque-là impossible.

7) Le dépistage systématique de la phénylcétonurie paraît donc du plus grand intérêt, à la fois chez le nouveau-né où il doit représenter un geste de routine, que les techniques simples permettent de faciliter, et chez les enfants plus grands présentant un retard intellectuel, où ce dépistage doit être également généralisé. La faible incidence de la phénylcétonurie — 1 cas sur 10.000 dans la population générale et 1 cas sur 100 chez les arriérés —, nécessite en effet un dépistage très étendu si on veut qu'il aboutisse à la détection d'un certain nombre de cas.

L'ensemble de ces points est illustré dans le film, à la fois par des documents cinématographiques et sonores, et par des maquettes animées, destinées à en accroître le caractère didactique.

Vu, le Doyen :
G. CORDIER

Vu, le Président de Thèse :
M. LAMY

Vu et permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

• OUVRAGES GÉNÉRAUX :

BOISSE (J.). — Phénylcétonurie et spasmes infantiles. (*Thèse Médecine,* Paris, 1960.)

JOB (J.C.), BURI (J.F.). — Maladies du système nerveux central liées à un trouble congénital du métabolisme des protides. (*Arch. Franç. Pédiat.,* 1963, 20, 47.)

PICAUD-BELLEMIN (S.). — L'oligophrénie phénylpyruvique. (*Thèse Médecine,* Lyon, 1961.)

• BIOCHIMIE DE LA PHÉNYLCETONURIE :

LELUC (R.), LEMONNIER (A.), CHARPENTIER (C.) et THUONG-CONG-TRIEU. — Les bases biochimiques et analytiques de l'exploration du métabolisme de la phénylalanine. (*Annales de Pédiatrie,* 1964, 11/3, 139.)

LEMONNIER (A.), CHARPENTIER (C.) et LELUC (R.). — Les bases biochmiques et analytiques de l'exploration du métabolisme du tryptophanne. (*Annales de Pédiatrie,* 1964, 11/3, 147.)

• FORMES « LIMITE » DE LA PHÉNYLCÉTONURIE :

MOZZICONACCI (P.), ATTAL (C.), BOISSE (J.), PHAM-HUU-TRUNG, LELUC (R.) et THUONG-CONG-TRIEU. — Formes « limite » de la phénylcétonurie. (*Annales de Pédiatrie,* 1964, 11/3, 161.)

ATTAL (C.) et BOISSE (R.). — L'Epreuve de charge en phénylalanine. (*Journées Pédiatriques,* 1964, 245.)

FILMOGRAPHIE

P.K.U. CAN BE PREVENTED

Réalisateur : Docteur Harry A. WAISMANN. Laboratoire Joseph P. Kennedy Junior, Université de Wiscousin, Madison, U.S.A., 16 mm, noir et blanc, durée : 20 minutes.

LE TEST DE GUTHRIE

Réalisateur : Docteur Robert GUTHRIE. Département de Pédiatrie, Hôpital d'enfants Buffalo, Buffalo, New York, U.S.A., 16 mm, couleur, durée : 23 minutes.

LES PAPIERS RÉACTIFS

Réalisateur : Docteur Michel MEIGNANT. Laboratoires AMES, 146 boulevard de Grenelle, Paris XV^{e}, France. 35 mm, couleur, et 16 mm couleur, durée : 24 minutes.

LE TEMPS EST VENU

Réalisateur : Docteur Michel MEIGNANT. Laboratoires SANDOZ, S.A.R.L., 6 rue de Penthièvre, Paris VIII^{e}, France. 16 mm, couleur, durée : 17 minutes.

Notre film réalisé pour cette thèse sous le titre :

PHÉNYLCETONURIE
une arriération mentale évitable

est à la disposition du corps Médical à la Cinémathèque du Service du Film de Recherche Scientifique. Office National des Universités et Ecoles françaises, 96 boulevard Raspail, Paris VI^{e}. Tel : Lit 95-25. 16 mm couleur, durée : 31 minutes.

IMPRIMERIE R. FOULON & CIE, 29, RUE DEPARCIEUX, PARIS XIV^{e}